

Dietary Determinants of Obesity

Citation for published version (APA):

Du, H. (2009). *Dietary Determinants of Obesity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091211hd>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20091211hd](https://doi.org/10.26481/dis.20091211hd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Obesity is defined as a condition of excessive fat accumulation in adipose tissue, to the extent that health may be impaired. It has become a worldwide epidemic, leading to a substantial health and economic burden. Investigating what are the optimal strategies to prevent or treat obesity has become of utmost importance. Many dietary factors have been associated with change of adiposity, but findings are in general inconsistent (**Chapter 1**). The main aim of this thesis was to investigate to what extent dietary factors related to satiation and satiety, including dietary glycemic index (GI), glycemic load (GL), energy density (ED) and fiber intake, are associated with subsequent changes in body weight and waist circumference, a marker of abdominal obesity. The study was performed as part of the DiOGenes project (acronym for “**D**iet **O**besity and **G**enes”). We used data from a large population-based prospective cohort study with participants from five countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC study).

GI is a quantitative indicator of the glycemic quality of carbohydrate-containing foods. It is measured as the incremental area under the blood glucose response curve (IAUC) of a test food as a percentage of the IAUC caused by a reference food, which is either glucose or white bread. Both test and reference foods should contain an equal amount of available carbohydrates. Usually, this is 50 gram or, in case of low-carbohydrate foods, 25 gram. GI is a rather new concept proposed in the early 1980s, but much of the etiological research did not start until the late 1990's when GL, a measure of the entire glycemic burden of a food by combining both the quality and quantity of carbohydrates, was introduced. To better understand the GI concept, a comprehensive literature review on its physiological mechanisms and observed health impacts was performed (**Chapter 2**). Our main conclusion from this review is that it is plausible that low GI foods favorably influence the management and prevention of type 2 diabetes, obesity, cardiovascular diseases, and certain cancers. However, findings are far from consistent.

In the EPIC study, habitual diets were assessed by using food frequency questionnaires (FFQs), which were not specially designed to measure dietary GI and GL and the reproducibility and validity of these measurements had never been assessed before. It is important to obtain insight into the quality of the GI and GL measurements before examining their association with disease endpoints, in our case the subsequent changes in body weight and waist circumference. Therefore, two studies were conducted to address this issue.

Firstly, using data from two ongoing Dutch cohort studies (the CoDAM study and the Hoorn study), in which habitual diet was estimated by the same FFQ as in the Dutch arms of the EPIC study, we investigated the association of GI and GL with blood concentrations of metabolic risk factors (**Chapter 3**). We observed that a 10 unit lower GI was associated with a 7% higher HDL-cholesterol, 23% lower fasting insulin, 23% lower HOMA-IR, 10% lower total/HDL cholesterol ratio, and 29% lower CRP. However, no significant association was observed between GL and any of the metabolic factors under investigation. This might be due to the strong correlation between GL and total carbohydrate intake ($r = 0.97$), meaning that the two variables were measuring the same property of the diet. It was therefore difficult to detect any extra effect of GL on top of the impact of total carbohydrates. These findings support the hypothesis of a beneficial role of low GI diets in preventing the metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. More importantly, they may also suggest a good validity of GI measured by this FFQ.

Secondly, with the original data used to validate the Dutch EPIC FFQ in terms of the intake of total energy, food groups (i.e. breads, cereals, and potatoes) and nutrients (i.e. total carbohydrates and dietary fiber), we examined the reproducibility and relative validity of GI and GL (**Chapter 4**). The interclass correlation coefficients between the three repeated FFQ measurements of GI and GL were 0.78 and 0.74 respectively, which indicated a good reproducibility. Correlation coefficients between the FFQ measurements and the weighted averages of twelve 24-hour dietary recalls were 0.63 for both GI and GL, indicating a satisfactory relative validity.

Studies presented in **chapter 5, 6 and 7** were conducted among 89,432 men and women. They came from six study centers in five European countries. On average, participants were 53 years old at baseline and were followed for 6.5 years. **Chapter 5** is about the main effects of dietary GI and GL on subsequent changes in body weight and waist circumference. Our hypothesis was that there would be a positive association between GI, GL and subsequent gain in body weight and waist circumference. This was based on the literature showing that low GI foods are slowly digested and absorbed, thus can stimulate a higher satiation and satiety leading to a decreased total energy intake and promoting a healthy weight. Overall, in our study, weight change was not significantly associated with either GI or GL. However, the positive association between GI, not GL, and annual waist circumference change was statistically significant. Participants with higher GI of 10 units gained on average 0.19 cm/year more in their waist circumference than those with lower GI. The lack of association between GI and weight change may be due to the under-reporting of energy intake, which might be more weight-related than waist circumference-related. The lack of association of GL with both weight and waist circumference change may be, as above-mentioned, due to the close correlation between GL and total carbohydrate intake ($r = 0.98$).

Chapter 6 focuses on dietary ED in relation to subsequent changes of body weight and waist circumference. Dietary ED is defined as the energy content per unit

weight of food (kcal/g). Because people tend to eat a similar volume of food to reach satiation and satiety, energy dense foods could cause passive over-consumption in terms of energy intake. However, there is a lack of conclusive evidence from long-term cohort studies on the beneficial role of low ED in the prevention of subsequent weight and waist circumference gain. This might be due to variations in the methodology used to calculate dietary ED. We calculated ED as the energy provided by foods divided by the total weight of foods. Beverages were not included in the calculation based on evidence showing that 1) beverages lower ED disproportionately; 2) energy from drinks has only transient effects on satiation and does not influence habitual energy intake; 3) beverage intake is highly variable and difficult to be estimated by any habitual diet assessment method. Overall, we did not observe a significant association between ED and weight change, although 1 kcal/g ED was positively and significantly associated with 0.09 cm/year of waist circumference change. Like for GI, the lack of association between ED and weight change may be due to the under-reporting of total energy intake.

Although a beneficial role of high fiber intake in the prevention of weight and waist circumference gain has been generally accepted, limited data is available on whether the impact of fiber varies according to its food sources. Therefore, in **chapter 7**, we analyzed the associations of total fiber, cereal fiber and fruit and vegetable fiber with subsequent changes of body weight and waist circumference. We found that total fiber and cereal fiber were inversely associated with weight change (-39 and -77 g/year respectively for 10 g fiber), but not fruit and vegetable fiber (2 g/year for 10 g fiber). However, all these three types of fiber were inversely associated with changes in waist circumference with a similar magnitude (-0.08, -0.10, and -0.08 cm/year respectively for 10 g fiber). The protective effect of cereal fiber on weight gain was more pronounced as compared to fruit and vegetable fiber. Several explanations could be responsible for this, including misreporting of fruits and vegetables, especially among those who had lower intake or who were obese; extra protective effects of whole-grain, which is the main source of cereal fiber and includes other components such as resistant starch, phytoestrogens, polyphenols, and antioxidants; and the unique influences of specific cereal fiber components such as cellulose.

All these observed associations confirm some, but not all, of the previous findings in the literature and suggest a beneficial role of low GI, high fiber, low ED diets in the prevention of excessive weight and waist gain. The small effect sizes observed may, at least partly, be due to the under-reporting of dietary intake, which is more pronounced among obese individuals. This notion was supported by the (trend of) stronger positive associations between ED and changes of weight and waist circumference in participants with a healthy BMI than in overweight or obese participants (1 kcal/g ED was associated with 29 *vs.* -103 g/year of weight change and 0.17 *vs.* 0.04 cm/year of waist circumference change) (**Chapter 6**). Heterogeneity across study centers was significant in most of the associations under investigation. The exact cause is unknown but many potential factors such as different

methodologies used to collect dietary exposures and anthropometrics, under-reporting of energy intake, and different sources of study population in different centers may partially explain the heterogeneity across study centers. (**Chapter 5, 6 and 7**)

In **chapter 8**, we performed a case-cohort study exploring the associations of candidate gene variants (single nucleotide polymorphisms; SNPs) in the hypothalamic pathway with subsequent changes of body weight and waist circumference. We focused on the hypothalamic pathway because of its critical role in the regulation of satiation, satiety and thus energy intake. The potential interactions between these SNPs and GI were also investigated, given the possible impacts of dietary GI on satiation and satiety. Overall, none of the 123 SNPs in 15 candidate genes had a significant main effect on changes in weight or waist circumference. However, the interaction between GI and SNP rs7180849, near the neuromedin β gene (*NMB*) reached statistical significance ($P = 3 \times 10^{-5}$ and 5×10^{-5}). The associations between GI and subsequent changes of body weight and waist circumference were stronger in participants carrying the minor allele. This finding, when confirmed, implies that consuming low GI diets might be of special importance for minor allele carriers of this SNP.

In **chapter 9**, the main findings of this thesis are summarized and their interpretation, methodological issues and public health relevance are discussed. In addition, recommendations for future research are addressed. Overall, the findings presented in this thesis support the current recommendation of consuming low ED and high fiber foods to prevent obesity. Based on our own findings on GI, as well as those from the literature, we think that it may be appropriate to recommend a low GI diet for the prevention of (abdominal) obesity. However, more research is needed to investigate the association of GI, and also GL, with obesity and obesity-related chronic diseases, as well as their interactions with genetic variants.

Samenvatting

Obesitas is een chronische ziekte waarbij een overmatige vetstapeling in het lichaam aanleiding geeft tot gezondheidsrisico's. Inmiddels is obesitas een wereldwijde epidemie geworden, die leidt tot een aanzienlijke last voor de gezondheid en een toename in de kosten van zorg. De beste strategieën voor het voorkómen of behandelen van obesitas zijn daarom op dit moment belangrijke onderwerpen voor onderzoek. Specifieke voedingsfactoren zouden in principe kunnen bijdragen aan het voorkómen van obesitas, maar de resultaten zijn tot nu toe over het algemeen inconsistent. De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift was om te onderzoeken in hoeverre voedingsfactoren die betrokken zijn bij de verzadiging tijdens en tussen de maaltijden, gerelateerd zijn aan veranderingen in lichaamsgewicht en middelomtrek (als maat voor abdominale obesitas). Om deze relaties te bestuderen hebben we gebruik gemaakt van gegevens uit de "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC) studie, een groot prospectief cohortonderzoek onder mannen en vrouwen uit vijf Europese landen. Het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift werd uitgevoerd als onderdeel van het DiOGenes project (een acroniem voor "**D**iet, **O**besity and **G**enes").

Voedingsfactoren die betrokken zijn bij de verzadiging tijdens en tussen de maaltijden zijn onder andere glycemische index (GI), glycemische belasting (GL), energiedichtheid (ED) en voedingsvezel. GI is een kwantitatieve maat voor de snelheid waarmee het bloedglucose stijgt na consumptie van koolhydraatbevattende voedingsmiddelen. De GI wordt gedefinieerd als de toename in de oppervlakte onder de bloedsuikercurve na consumptie van een voedingsmiddel, uitgedrukt als percentage van de oppervlakte onder de bloedsuikercurve van een referentie voedingsmiddel. Het is hierbij van belang dat het te onderzoeken voedingsmiddel en het referentie voedingsmiddel een gelijke hoeveelheid koolhydraten bevat (meestal 50g of 25g). De GI is een relatief nieuw concept dat begin jaren '80 werd geïntroduceerd. Pas na de invoering van GL, een maat voor de totale glycemische belasting van een voedingsmiddel waarin rekening wordt gehouden met zowel de kwaliteit als de hoeveelheid koolhydraten, is er belangstelling ontstaan voor het bestuderen van de relaties tussen GI, GL en chronische ziekten zoals obesitas en hart- en vaatziekten. Om het concept GI beter te begrijpen is een uitgebreide literatuurstudie uitgevoerd naar de fysiologische mechanismen en de geobserveerde gezondheidseffecten (**Hoofdstuk 2**). Op basis van de literatuur concluderen we dat het aannemelijk is dat voedingsmiddelen met een lage GI een positieve invloed hebben op de behandeling en de preventie van type 2 diabetes, obesitas, hart- en

vaatziekten en verschillende typen kanker. Desondanks zijn de resultaten verre van consistent.

In de EPIC studie werd de gebruikelijke voeding nagevraagd met een voedselfrequentievragenlijst (FFQ). Deze vragenlijsten zijn niet specifiek ontwikkeld om de GI en GL van de dagelijkse voeding vast te stellen. Voordat de relatie met veranderingen in lichaamsgewicht en middelomtrek kan worden onderzocht, is inzicht in de validiteit en reproduceerbaarheid van de GI en GL metingen noodzakelijk. Er werden twee studies uitgevoerd om deze aspecten te bestuderen. Ten eerste onderzochten we het verband tussen GI en GL en concentraties in het bloed van cardio-metabole risicofactoren (**Hoofdstuk 3**). Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van twee lopende Nederlandse onderzoeken (de CoDAM studie en de Hoorn studie) waarin de gebruikelijke voeding werd nagevraagd met dezelfde FFQ die gebruikt was in het Nederlandse deel van de EPIC studie. We vonden dat een daling van de GI met 10 eenheden gerelateerd was aan een 7% hogere HDL-cholesterol waarde, een 23% lagere nuchter insulineconcentratie, een 23% lagere HOMA-IR, een 10% lager totaal/HDL cholesterol ratio, en een 29% lagere CRP-waarde in het bloed. We vonden echter geen significant verband tussen deze risicofactoren en GL. Dit zou veroorzaakt kunnen zijn door de sterke correlatie van GL met de totale inneming van koolhydraten ($r=0,97$), wat betekent dat de twee variabelen dezelfde eigenschap van de voeding meten. Het is daarom moeilijk om een extra effect van GL te onderscheiden. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat een voeding met een lage GI kan bijdragen aan de preventie van het metabool syndroom, insuline resistentie, type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Nog belangrijker is dat deze resultaten ook suggereren dat de validiteit van deze FFQ om GI te meten goed was. In een tweede onderzoek werd met de oorspronkelijke gegevens die gebruikt waren om de Nederlandse EPIC FFQ te valideren in termen van energie en bepaalde macro- en micronutriënten, de reproduceerbaarheid en relatieve validiteit van GI en GL onderzocht (**Hoofdstuk 4**). De interclass-correlatiecoëfficiënten tussen drie herhaalde FFQ metingen van GI en GL waren respectievelijk 0,78 en 0,74, wat duidt op een goede reproduceerbaarheid. Correlatiecoëfficiënten tussen de metingen van de FFQ en de gewogen gemiddelden van twaalf 24-uurs navragen van de voeding waren 0,63 voor zowel GI als GL, wat aangeeft dat de relatieve validiteit voldoende is.

De studies die worden gepresenteerd in **hoofdstuk 5, 6 en 7** zijn uitgevoerd bij 89.432 mannen en vrouwen. Zij kwamen uit 6 studiecentra in 5 verschillende Europese landen. Gemiddeld waren de deelnemers 53 jaar oud aan het begin van de studie en werden ze 6,5 jaar gevolgd. Een belangrijke hypothese van het onderzoek was dat er een positief verband bestaat tussen GI en GL enerzijds en gewichtsveranderingen anderzijds. Daarom voerden we een studie uit naar de effecten van GI en GL op de veranderingen in lichaamsgewicht en middelomtrek (**Hoofdstuk 5**). Er werd geen significant verband gevonden tussen GI en gewichtsverandering, maar wel tussen GI en de jaarlijkse verandering in

middelomtrek. Deelnemers waarbij de GI met 10 eenheden toenam, namen gemiddeld 0,19 cm/jaar meer in middelomtrek toe. Voor GL werd geen significant verband gevonden met veranderingen in gewicht of middelomtrek.

De energiedichtheid van een voedingsmiddel is gedefinieerd als de hoeveelheid beschikbare energie per gewicht van het voedingsmiddel (kcal/g). Omdat personen vaak geneigd zijn om een gelijke hoeveelheid gewicht of volume van een voedingsmiddel te eten om verzadigd te raken, kunnen energierijke voedingsmiddelen leiden tot passieve overconsumptie van de totale energie-inneming. Er is echter gebrek aan overtuigend bewijs van langdurige cohortonderzoeken die de positieve rol van voedingsmiddelen met een lage energiedichtheid in de preventie van een toename in gewicht en middelomtrek kunnen bevestigen. Dit zou verklaard kunnen worden door de verschillen in methodiek waarmee de energiedichtheid van een voedingsmiddel wordt berekend. Wij berekenden de energiedichtheid als de energie van een voedingsmiddel gedeeld door het totale gewicht van het voedingsmiddel. Dranken werden niet in de berekening opgenomen, en wel om de volgende redenen: 1) dranken verlagen de energiedichtheid onevenredig; 2) de energie van dranken geeft alleen een kortdurend effect op de verzadiging tijdens een maaltijd en heeft geen effect op de gebruikelijke energie-inneming; en 3) de inneming van dranken is erg variabel en moeilijk te meten door elke methode om de gebruikelijke voeding te meten. De resultaten lieten geen significant verband zien tussen energiedichtheid en gewichtsverandering, hoewel een toename in energiedichtheid van 1 kcal/g significant was geassocieerd met een 0,09 cm toename in middelomtrek. Net als bij GL, zou ook hier onderrapportage van de energie-inneming de afwezigheid van een verband tussen energiedichtheid en gewichtsverandering kunnen verklaren.

Ondanks dat het algemeen geaccepteerd is dat een hoge vezel inname een gunstige rol speelt bij de preventie van overgewicht, is maar weinig bekend of vezel afkomstig uit verschillende voedingsbronnen ook verschillende effecten laten zien. Om die reden werd in **hoofdstuk 7** het verband tussen totaal vezel, vezel uit graanproducten en vezel uit groente en fruit met veranderingen in lichaamsgewicht en middelomtrek bestudeerd. We vonden dat totaal voedingsvezel en vezel uit graanproducten negatief geassocieerd waren met gewichtsverandering (-39 en -77 g/jaar voor 10 g vezel), maar niet met vezel uit groente of fruit (2 g/jaar voor 10 g vezel). Totaal vezel, vezel uit graanproducten en vezel uit groente en fruit waren allemaal negatief gerelateerd aan veranderingen in middelomtrek (respectievelijk -0,08, -0,10 en -0,08 cm per jaar voor 10 g vezel). Verschillende verklaringen kunnen ten grondslag liggen aan de afwezigheid van een verband tussen vezel uit groente en fruit en gewichtsverandering, waaronder selectieve onderrapportage van de groente en fruit inneming, die mogelijk sterker gerelateerd zou kunnen zijn aan gewicht dan aan middelomtrek; een additioneel beschermend effect van volkorenprodukten, de belangrijkste bron van graanvezel die ook andere mogelijk relevant componenten bevat, zoals niet-fermenteerbare voedingsvezels, phyto-oestrogenen, polyfenolen en

anti-oxidanten; en de unieke effecten van specifieke componenten in vezels uit graanproducten zoals cellulose.

Alle geobserveerde verbanden bevestigen sommige, maar niet alle, eerdere bevindingen in de literatuur, en duiden op een positieve rol van een voeding met een lage GI, hoge vezel en lage energiedichtheid in de preventie van overmatige toename in gewicht en middelomtrek. De kleine effecten die zijn geobserveerd zouden, op zijn minst gedeeltelijk, kunnen worden toegeschreven aan de onderrapportage van de inneming van de voeding, die sterker is in deelnemers met obesitas. Deze veronderstelling wordt ondersteund door de verschillen in resultaat tussen deelnemers met en zonder overgewicht bij aanvang van de studie zoals beschreven in **Hoofdstuk 6**. Het verband tussen energiedichtheid en veranderingen in gewicht en middelomtrek was sterker bij deelnemers zonder overgewicht dan in deelnemers met overgewicht. Een toename in energiedichtheid van 1 kcal/g was geassocieerd met 29 g/jaar in gewicht en 0,17 cm/jaar in middelomtrek in de eerstgenoemde groep *vs.* -103 g/jaar en 0,04 cm/jaar bij de deelnemers met overgewicht.

In hoofdstuk 8 voerden we een case-cohort onderzoek uit om de associaties van polymorfismen in kandidaat genen (single nucleotide polymorfismen; SNPs) in de signaalroute van de hypothalamus te onderzoeken in relatie tot veranderingen in gewicht en middelomtrek. We richtten ons op de signaalroute van de hypothalamus, omdat deze een belangrijke rol speelt bij de regulatie van verzadiging en dus ook bij energie-inneming. De mogelijke interacties tussen deze SNPs en GI werden ook onderzocht, gegeven de mogelijke effecten van GI op verzadiging en energie-inneming. Geconcludeerd werd dat geen van de 123 SNP's in de 15 genen die onderzocht werden een significant effect hadden op veranderingen in gewicht en middelomtrek. Echter, de interactie tussen GI en SNP rs7180849, nabij het neuromedin β gen (*NMB*), was statistisch significant ook na correctie voor meervoudig testen (False Discovery Rate) ($P = 3 \times 10^{-5}$ and 5×10^{-5}). De verbanden tussen GI en veranderingen in lichaamsgewicht en middelomtrek waren sterker in deelnemers die vaker het minst voorkomend ('minor') allel (A) bezaten. Wanneer deze bevinding wordt bevestigd betekent dat dat de consumptie van een voeding met een lage GI belangrijk zou kunnen zijn voor dragers bij het minor allel van deze SNP.

In **hoofdstuk 9** worden de belangrijkste conclusies van dit proefschrift samengevat en worden de interpretatie, methodologische aspecten en de relevantie voor de volksgezondheid bediscussieerd. Daarnaast worden ook aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan. Geconcludeerd kan worden dat de bevindingen beschreven in dit proefschrift, de huidige aanbeveling om een voeding met een lage energiedichtheid en met een hoog vezelgehalte te consumeren, ondersteunen. Gebaseerd op onze eigen conclusies, alsmede op de conclusies uit de literatuur, denken wij ook dat het mogelijk is om een voeding met een lage GI aan te bevelen voor de preventie van (abdominale) obesitas. Echter, meer onderzoek is nodig om ook de associatie van GL met obesitas, en chronische ziekten die gerelateerd zijn aan

obesitas, goed naar waarde te kunnen schatten. Interacties met genetische aanleg zouden hier ook nadrukkelijk bij betrokken moeten worden.